LA

PRÉPARATION "606"

LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

PAR LA MÉTHODE D'EHRLICH

Indications et contre-indications.

CE QUE J'AI VU EN ALLEMAGNE

PAR

Le Dr E. EMERY

MÉDECIN DE L'INFIRMERIE SPÉCIALE DE SAINT-LAZARE
ANCIEN CHEF DE CLINIQUE DE DERMATOLOGIE ET DE SYPHILIGRAPHIE
A L'HOPITAL SAINT-LOUIS

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND LIBRARY

PARIS
OCTAVE DOIN ET FILS, ÉDITEURS
8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1910

LA PRÉPARATION "606"

LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

PAR LA MÉTHODE D'EHRLICH

Indications et contre-indications

CE QUE J'AI VU EN ALLEMAGNE

PAR

Le Dr E. EMERY

MÉDECIN DE L'INFIRMERIE SPÉCIALE DE SAINT-LAZARE
ANCIEN CHEF DE CLINIQUE DE DERMATOLOGIE ET DE SYPHILIGRAPHIE
A L'HOPITAL SAINT-LOUIS

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
LIBRARY

PARIS
OCTAVE DOIN ET FILS, ÉDITEURS
8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1910

TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

PAR

LA PRÉPARATION "606"

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
LIBRARY

Les communications retentissantes qui ont fait connaître non seulement au monde médical, mais encore au monde entier, la nouvelle médication d'Ehrlich m'ont paru dès la première heure devoir fixer sérieusement l'attention de tous les médecins, et particulièrement de ceux qui ont fait de l'étude de la syphilis et de son traitement leur occupation principale. Je n'ignorais pas que le savant maître allemand avait envoyé en France quelques doses de son remède, et que son application avait été faite à un certain nombre de malades par des médecins compétents et expérimentés, mais ces recherches en étaient encore à leur début, et le champ de l'expérimentation me parut trop restreint pour qu'il me fût possible, en limitant là mes investigations, de me rendre un compte exact des résultats obtenus dans le traitement des manifestations si diverses de la syphilis et de la parasyphilis. En Allemagne, au contraire, les recherches entreprises avec le remède d'Ehrlich se poursuivaient déjà depuis quelques mois dans de nombreuses cliniques.

Les malades déjà traités se comptaient par milliers et le champ de mon observation personnelle s'en trouvait considérablement élargi.

Le jugement, si précieux à recueillir, des divers expérimentateurs s'appuyait sur un nombre de faits cliniques assez respectable pour qu'il fût possible, d'ores et déjà, d'en tirer certains principes et d'en édicter certaines règles qui ne risquent point la contradiction immédiate.

Enfin, la multiplicité des procédés employés suivant chaque opérateur pour la manipulation et les préparations du médicament avant son injection pouvait me fournir des indications précieuses sur leur degré de tolérance et leur action si variable comme rapidité et durée. Je dois ajouter aussi que la grande renommée d'Ehrlich m'attirait irrésistiblement vers lui, et qu'il m'était précieux d'être le témoin direct de ses espérances et de ses convictions. Je désirais aussi me munir de toutes

les recommandations si précieuses à recueillir de sa bouche, concernant le mode d'emploi de son remède, ses indications et ses contre-indications.

Aucun de mes espoirs ne fut déçu. Présenté au savant maître allemand, par une lettre du professeur Alfred Fournier, qui m'avait vivement engagé à entreprendre ce voyage d'étude, je pus me rendre compte, non sans fierté, que le nom de mon illustre maître avait à l'étranger la valeur d'un talisman et que sa personne et ses travaux y jouissaient de la plus haute estime. Ma qualité de Français ne fut pas sans doute étrangère à l'accueil empressé que me fit le professeur Ehrlich. Il voulut bien m'assurer même que, s'il était déjà en correspondance avec quelques-uns de mes compatriotes, j'étais le premier médecin français qui vint le visiter pour s'enquérir de sa découverte sur place.

Je ne m'étendrai pas ici sur les conversations que j'eus à différentes reprises avec le savant maître, car on retrouvera au cours de cette petite publication les principales recommandations qu'il voulut bien m'adresser en me faisant l'honneur de me confier, sans en limiter l'usage, une imposante quantité de sa précieuse préparation, grâce à laquelle j'ai pu déjà commencer des applications thérapeutiques que je poursuis avec activité.

Dans le laboratoire du professeur Ehrlich, les expériences en cours sont uniquement faites sur les animaux. Les applications du « 606 » sur l'homme sont pratiquées dans les cliniques et hôpitaux spéciaux de différentes villes sous la direction et la surveillance de médecins expérimentés et prudents qui m'ont ouvert toutes grandes les portes de leur laboratoire et de leurs salles de malades. Je leur dois également d'avoir bien voulu étayer mon jugement de leur propre expérience. Je leur en exprime ici toute ma reconnaissance. Les observations qui vont suivre ont été surtout puisées dans les services et cliniques du professeur Herxheimer, de Francfort, du professeur Lesser, de Berlin, et des Drs Wechselmann, Michaëlis, Tomasczewski et Blaschko. Nous devons surtout à ce dernier, dont la complaisance est inlassable, les renseignements les plus vécus, dirons-nous, sur tout ce qui touche à la technique d'administration du médicament et sur ses applications cliniques.

Le professeur Neisser, de Breslau, dont l'opinion était pour nous d'un si grand poids, a bien voulu nous donner également son avis éminemment favorable à la méthode. Pour l'accomplissement de la tâche que je m'étais fixée, le concours dévoué du Dr Sachs, le distingué spécialiste de Francfort, me fut précieux. Je l'en remercie.

Technique.

Tout malade susceptible de recevoir l'injection de « 606 » doit, au préalable, être examiné avec le plus grand soin tant au point de vue

de son état général que de son intégrité organique. Le fond de l'œil doit être minutieusement vérifié à l'ophtalmoscope. Il est indispensable de faire une analyse des urines, et seulement alors, s'il ne présente aucune des tares exclusives de l'emploi du médicament et si la forme de sa maladie est appropriée, on peut pratiquer l'injection.

Le malade à traiter (et c'est là un des points les plus importants sur lesquels il est bon d'éclairer les médecins et le public) doit garder le lit pendant les deux ou trois premiers jours, et la chambre ensuite pendant une période variable de six à dix jours. Ces précautions sont, d'ailleurs, commandées par la surveillance que doit exercer le médecin tant sur les réactions locales de l'injection que sur l'état général du malade. Il faut se rappeler que l'injection de « 606 » ne saurait être appliquée à des malades de polycliniques, et que tout médecin a le devoir de refuser les soins de cette nature aux malades qui ne se soumettraient pas à ces exigences.

Je n'ai point l'intention de m'étendre sur la technique de l'injection (1), mon désir n'étant autre que de fournir aux médecins un guide sur les indications et contre-indications actuelles du « 606 » et un aperçu général sur l'avenir de la méthode.

Cependant, voici quelques indications générales :

Le dioxydiamidoarsénobenzol est une poudre jaunâtre contenue dans des ampoules dans lesquelles on a fait le vide, et dont la manipulation avant l'injection demande un certain tour de main. L'injection devant toujours être préparée extemporanément et ne pouvant être stérilisée après sa préparation, il va de soi que la manipulation en doit être conduite suivant la plus rigoureuse asepsie. Les instruments, mortiers, pilons, éprouvettes, pipettes, agitateurs, etc., seront aseptisés à la flamme d'alcool ou à la flamme du bec de Bunsen. Les diverses solutions seront stérilisées à l'autoclave ou par une ébullition suffisante. Nous ne répéterons pas à chaque fois ces indications d'asepsie, qui sont d'une égale rigueur pour les divers procédés.

1° *Procédé d'Herxheimer.* — Dose moyenne, 0 gr. 50. On triture soigneusement la poudre au mortier, et on ajoute 1/3 de centimètre cube d'une solution de soude caustique à 20 p. 100; en continuant la trituration, on ajoute par petites portions 10 centimètres cubes d'eau, et on injecte immédiatement pour éviter la formation de grumeaux.

2° *Procédé de Blaschko.* — Blaschko emploie également une solution de soude caustique à 20 p. 100, de densité 1,225, dont il ajoute environ 0 gr. 09 par décigramme de poudre traitée, c'est-à-dire 0,36 cent. cubes pour une dose de 0,50 cent. de poudre. La poudre est longuement triturée, puis il additionne 4 à 6 centimètres cubes d'eau bouillie très chaude.

(1) Je compléterai ces données et donnerai ultérieurement dans le journal « La Clinique » la description du procédé de Wechselmann et la technique des injections intraveineuses suivant le procédé préconisé par le professeur Ehrlich.

3° *Procédé de Michaelis.* — Pour une dose de 0,50 de médicament verser sur la poudre, mise dans une éprouvette, 1 à 2 centimètres cubes d'alcool éthylique. Ajouter progressivement 20 centimètres cubes d'eau distillée très chaude en agitant sans cesse. Lorsque la solution est parfaite, on ajoute 1 centimètre cube de soude caustique « normale » à 40 p. 1.000 par décigramme de poudre traitée. Ajouter à cette liqueur 2 à 3 gouttes de phénolphtaléine à 1 p. 200. La couleur passe au rouge. On ajoute quelques gouttes de la solution normale d'acide acétique jusqu'à ce que la préparation prenne la couleur jaune soufre. A ce moment, on ajoute 2 à 3 gouttes de la solution alcaline pour neutraliser l'excès d'acide, et on arrête l'opération lorsqu'on obtient un halo rosé à la partie supérieure du liquide.

La seringue dont on se servira est une seringue de 10 centimètres cubes armée d'une aiguille en platine iridié de *gros* calibre de 6 centimètres de longueur environ.

Un modèle stérilisable quelconque suffit.

En Allemagne, on se sert communément de la seringue Record.

La région siège de l'injection est préalablement savonnée et nettoyée à l'éther. Dans quelques services l'asepsie de la peau est complétée par un badigeonnage à la teinture d'iode.

Le point choisi pour l'injection est variable suivant les opérations : région fessière, dos, région inter ou sous-scapulaire, poitrine, région sous-mammaire. L'injection peut être sous-cutanée ou intra-musculaire. Cette dernière est surtout faite dans les régions fessières et aux points d'élection habituels des injections mercurielles insolubles.

Je dois avouer que je n'ai vu pratiquer l'injection intraveineuse par aucun médecin allemand. Le professeur Ehrlich me l'a recommandée, cependant, afin, disait-il, d'utiliser son action particulièrement rapide sur les lésions syphilitiques. Il entendait toutefois qu'elle fût suivie au bout de deux ou trois jours d'une injection sous-cutanée ou intramusculaire, cette dernière étant destinée à prolonger l'action curative du remède, grâce à la réserve médicamenteuse accumulée au sein des tissus.

L'injection de la substance se fait en deux temps comme pour les injections mercurielles insolubles, d'un seul coup ou à deux reprises suivant les quantités de liquides à injecter (c'est-à-dire de 5 à 25 centimètres cubes) et suivant la capacité de la seringue.

L'injection de « 606 » s'accompagne de quelques réactions locales et générales dont il ne faudrait pas s'exagérer l'importance, surtout lorsque la manipulation a été faite avec un grand soin : néanmoins, elles sont parfois assez vives pour qu'il soit nécessaire de prévenir le malade tout en l'assurant qu'il ne court aucun danger.

Ces réactions sont : 1° la *douleur* souvent très tolérable, parfois vive, même très vive, qui apparaît quelques heures après l'injection. Cette douleur présente son maximum d'intensité pendant douze ou vingt-

quatre heures, et, dans les cas assez rares où elle est intolérable, des applications de glace, voire même une injection de morphine, suffisent à la calmer; elle peut se prolonger quoique très atténuée pendant plusieurs jours et déterminer, avec des irradiations douloureuses dans le membre inférieur un certain degré d'impotence fonctionnelle. On a même signalé la parésie des péroniers. Pour un grand nombre de malades ce phénomène consiste plutôt en une gêne douloureuse exagérée par la pression qu'en une réelle douleur, mais il persiste parfois fort longtemps.

2° *Le gonflement inflammatoire* est assez semblable aux réactions locales provoquées par les fortes doses de calomel. Il m'a semblé que les injections sous-cutanées sans être plus douloureuses que les injections intra-musculaires favorisaient plutôt l'apparition de cette tuméfaction, d'ailleurs immédiate lorsque le véhicule du médicament varie entre 15 et 25 centimètres cubes.

Ce gonflement s'accompagne parfois de rougeur de la peau, et il semblerait à première vue qu'un abcès va se former, mais la palpation de cette tumeur ne décèle aucun point de fluctuation. Elle est consistante, à peine dépressible et en général douloureuse à l'exploration. Si aucune faute d'antisepsie ni aucune maladresse opératoire n'a été commise, aucune complication ne survient.

La fièvre avec la dose moyenne de 50 centigrammes apparaît assez notable une fois sur 4 ou 5 environ. Le plus souvent l'élévation de température est minime, surtout si le malade ne commet aucune imprudence. Quelquefois même les oscillations thermiques sont tout à fait insignifiantes.

Les éruptions consécutives sont assez fréquentes; généralement, tout se borne, comme nous le verrons plus loin, à une sorte d'accentuation des érythèmes spécifiques qui s'entourent d'un halo congestif, ou bien une éruption ortiée vient se surajouter dans un délai de deux ou trois jours. Exceptionnellement, ces éruptions médicamenteuses prennent une importance notable.

La constipation est plutôt la règle; la *diarrhée* est parfois la conséquence de l'administration d'une forte dose, elle se rencontre souvent dans les cas où la réaction fébrile est violente avec la sécheresse de la gorge et les autres signes de l'intoxication arsenicale. Duhot la signale comme une complication normale de l'injection intraveineuse à haute dose.

Recherche du spirochète, réaction de Wassermann. — Avant de me faire une opinion d'après les résultats cliniques obtenus, j'ai été frappé de l'efficacité du traitement attestée par le contrôle du laboratoire.

Il est indispensable de faire avant chaque réaction deux recherches de laboratoire, la recherche du spirochète et la sero-réaction de Wassermann. C'est le complément indispensable de l'observation clinique pour

savoir jusqu'à quel point le traitement est efficace. J'ai vu la disparition du spirochète se faire au bout de vingt-quatre à trente-six heures. Mais elle peut tarder plus sans dépasser six à sept jours. Déjà avant sa disparition complète on peut se rendre compte à l'examen et à l'ultra-microscope que sa vitalité est fortement compromise. Les mouvements du spirochète diminuent ou disparaissent, la réfringence si caractéristique du parasite se perd. Quant à la réaction de Wassermann qui permettra de déterminer et d'apprécier dans la suite la régression de l'infection, elle devient négative dans des délais variant entre trois semaines et deux mois. La disparition se fait lentement et progressivement sans subir les oscillations que j'ai rencontrées dans les cures mercurielles.

Les études comparatives sur la disparition de la réaction de Wassermann dans le traitement mercuriel et dans la méthode d'Ehrlich n'ont pas été suffisamment poursuivies pour qu'on puisse en tirer des déductions formelles sur la supériorité de l'une ou de l'autre de ces méthodes. Il est juste de reconnaître toutefois que si la médication mercurielle m'a parfois donné des séro-réactions négatives complètes et précoces, je n'ai guère obtenu ce résultat d'une façon négative et durable qu'après l'application rigoureuse du traitement mercuriel chronique intermittent poursuivie pendant trois ou quatre années.

Évolution des lésions syphilitiques traitées par la préparation "606".

Je me propose de passer en revue les accidents que j'ai vu traiter par la médication d'Ehrlich en suivant l'ordre dans lequel ils se présentent aux différentes périodes de la syphilis.

Chancre. — J'ai vu nombre de malades actuellement en cours de traitement pour un ou plusieurs chancres génitaux ou extra-génitaux. L'action du « 606 » m'a paru singulièrement rapide sur un cas de chancre de la lèvre qui se cicatrisa en trois ou quatre jours; les bubons sous-maxillaires se résorbèrent comme par enchantement. Je fus moins frappé par la rapidité d'action du médicament sur les accidents génitaux que j'ai vus. Les uns et les autres se détergèrent en deux ou trois jours, et furent cicatrisés au bout de cinq à dix jours. L'infiltration nodulaire sous-jacente, quoique sensiblement ramollie et diminuée de volume, persistait encore.

Les bubons inguinaux, dans la plupart des cas, semblaient rétrocéder avec une certaine lenteur.

L'attaque de l'accident primitif par le « 606 », à ne considérer que cette première manifestation *objective* de la syphilis en elle-même, m'a paru, je m'empresse de le déclarer, beaucoup moins impressionnante que pour nombre d'autres accidents syphilitiques.

Cette particularité n'avait point échappé à Ehrlich, qui me la signala lui-même, mais comme étant exceptionnelle.

Il me rapporta un cas où le centre de l'ulcération chancreuse était rebelle à toute cicatrisation, et ne céda qu'à l'emploi surajouté du traitement mercuriel. A ce niveau, la présence des spirochètes persistait. Ce fait est incontestablement insolite, car, d'habitude, la disparition du spirochète au niveau des lésions syphilitiques jeunes s'observe, comme je l'ai dit plus haut, dans un délai extraordinairement court.

Cette remarque, d'une efficacité relativement émoussée du « 606 » sur les accidents primitifs, s'explique, selon moi, par les thromboses vasculaires qui s'opposent partiellement à l'apport du médicament au contact des spirochètes. Il n'est point exceptionnel, dans la pratique courante, de constater les mêmes phénomènes avec la médication mercurielle, surtout lorsque l'on emploie les préparations insolubles. Les préparations solubles agissent avec une rapidité incontestablement supérieure, encore que l'induration noduläire persiste souvent d'une façon anormale. Il ne faudrait point tirer, de ces échecs partiels et exceptionnels, ou de la lenteur d'action du « 606 », la conclusion que son efficacité est contestable à cette période de la maladie.

L'infection syphilitique a déjà franchi, il est vrai, les limites du chancre et de ses bubons satellites, mais la séro-réaction, presque toujours négative trois semaines à deux mois après l'injection du « 606 », atteste d'une façon irrécusable son action stérilisante certaine sur l'infection généralisée elle-même. La seule conclusion pratique que l'on puisse tirer de cette observation est la nécessité, si l'on veut vraiment tenter une stérilisation rapide et complète de la syphilis, de joindre, comme le propose Blaschko, le traitement local du chancre au traitement général (exérèse, destruction au galvano-cautère, et même traitement mercuriel local). A ce propos, il n'est pas inutile de signaler que si les injections mercurielles locales et même générales peuvent être administrées concurremment avec le « 606 », Ehrlich proscrit complètement l'usage parallèle d'une autre préparation arsenicale telle que l'atoxyl ou l'hectine.

Accidents secondaires. — Nombreux sont les cas d'accidents secondaires pour lesquels je vis employer le « 606 ». Eh bien, il convient de signaler en première ligne l'action extraordinairement efficace de cette préparation pour les accidents muqueux de tout siège et de toute nature. Les simples plaques muqueuses des amygdales et du voile du palais, les syphilides érosives ou superficiellement ulcéreuses des lèvres s'effacent comme par enchantement; vingt-quatre, trente-six heures après l'injection, il n'en reste plus trace, quelquefois même douze heures après son administration.

Les syphilides vulvaires et péniennes, surtout quand elles s'accom-

pagnent de formes végétantes et lorsqu'elles sont depuis longtemps baignées, irritées et entretenues par des écoulements de voisinage, sont d'une guérison plus lente, mais l'action du médicament n'en est pas moins exceptionnellement rapide encore. J'ai vu, dans le service du professeur Lesser, des cas de syphilides vulvaires très étendues, radicalement guéries et cicatrisées en l'espace de huit à douze jours sans autres soins locaux que de simples bains de propreté !

Les syphilides végétantes isolées ou conglomérées régressent, fondent, disparaissent à peu près dans le même espace de temps. Dès vingt-quatre heures même, on constate parfois un début de dessèchement. Certaines d'entre elles disparaissent cinq à six jours après l'injection.

Cette extraordinaire sûreté et rapidité d'action du « 606 » sur les accidents éminemment contagieux est à mettre en relief en raison du rôle considérable et primordial que cette particularité est destinée à jouer dans la prophylaxie de la syphilis.

Les accidents éruptifs de la période secondaire subissent aussi très rapidement l'influence bienfaisante du « 606 ». Les syphilides granuleuses cèdent en général plus vite que les formes papuleuses et surtout que les formes papulo-granuleuses ou lichénoïdes. Il y a, dans les diverses modalités cutanées, une échelle de résistance vis-à-vis du traitement que l'on retrouve à peu près dans les mêmes proportions lorsqu'il s'agit de mercure.

Il m'a paru que, dans quelques cas, le traitement mercuriel intensif, à savoir : l'emploi du calomel ou du biiodure de mercure à haute dose, pouvait soutenir la comparaison, comme intensité et rapidité d'action, avec le « 606 ». Dans la plupart des cas cependant, la disparition des syphilides était extraordinaire. J'ai vu des syphilides papuleuses lenticulaires, disséminées il est vrai d'une façon assez discrète sur le tronc d'un malade, s'effacer, ne laissant à leur place qu'une légère coloration rosée, et cela en moins de *trois* jours !

Il convient de noter ici que les injections de « 606 » déterminent sur la peau des sujets atteints d'éruptions spécifiques secondaires une réaction qui a surtout été signalée par Herxheimer. Il est très fréquent de voir, pendant les premiers jours qui suivent l'injection, des taches maculeuses, s'il s'agit d'une roséole, se congestionner, prendre une coloration plus fortement rosée, augmenter même de volume, et parfois, s'entourer de nouveaux éléments maculeux éruptifs. S'il s'agit de syphilides papuleuses de différents types, ces éléments éruptifs s'entourent d'une sorte d'auréole, d'un *halo* rosé, qui donne à l'affection le caractère d'une aggravation subite. Cette éruption surajoutée disparaît rapidement, entraînant avec elle la guérison des accidents spécifiques. Herxheimer est loin de considérer ces cas fréquents, mais non constants, comme un signe défavorable à la guérison ; ils sont, au contraire, à ses yeux, l'annonce d'une régression rapide des accidents.

Que dire des syphilides secondaires graves, de celles que nous appelons les *syphilides malignes précoces*, syphilides pustuleuses, ulcéreuses, ecthymateuses, framboesoïdes? Pour celles-ci surtout la médication par le « 606 » est un véritable triomphe, que leurs manifestations soient uniques, en petit nombre, ou généralisées. C'est dans les affections de cette nature que l'action cicatrisante et éminemment réparatrice du « 606 » se fait le plus complètement et le plus rapidement sentir, et cela d'autant mieux que les désordres généraux et les troubles fonctionnels, dont souffrent habituellement de tels patients, s'améliorent et disparaissent aussi vite que les lésions cutanées et muqueuses se réparent. Réapparition des forces, de l'entrain et de l'activité, renaissance de l'appétit, cessation de la fièvre et des céphalées, recoloration des téguments, augmentation de poids, etc., etc., tels sont les phénomènes qui caractérisent habituellement l'extraordinaire rétablissement de ces malades.

J'ai constaté des succès identiques, quoique un peu plus lents, pour les formes infiltrées et non ulcérées de syphilides tuberculeuses en placard. Il m'a semblé également, mais le professeur Herxheimer n'est pas de cet avis, que certaines formes de syphilides tuberculo-ulcéreuses très localisées (front, poignets, bras, épaules) guérissaient moins vite que les formes généralisées.

A côté de ces manifestations secondaires, qui ne sont autres que des lésions de tertiairisme précoce, et sur lesquelles la médication mixte (iodure de potassium et mercure) ne laisse pas que d'avoir une action curative très énergique et relativement rapide, il existe d'autres manifestations remarquables par leur ténacité et leur résistance prolongée à tous les anciens traitements.

Je veux parler des formes invétérées profondes et étendues de kératose syphilitique palmaire et plantaire. Or il me fut donné d'en observer deux cas, l'un dans le laboratoire même du professeur Ehrlich, l'autre dans le service du professeur Herxheimer. Le premier était radicalement guéri dans des délais relativement très courts et le second cas était effacé de plus de moitié une semaine environ après l'injection!

Tertiairisme. — Les manifestations tertiaires n'offrent pas plus de résistance à l'emploi du « 606 ». On peut même dire que l'action de ce médicament est particulièrement saisissante sur toutes les formes ulcéro-gommeuses de ce stade de l'affection syphilitique.

Je ne retiendrai entre autres exemples que le cas d'un énorme ulcère gommeux de la jambe vu dans le laboratoire du professeur Ehrlich, et qui s'était comblé de plus de moitié en l'espace de cinq jours. Chose remarquable, les phénomènes de périostite parfois si douloureux sous-jacents à ces manifestations gommeuses sont les premiers à disparaître. Dans toutes les périostites, d'ailleurs, il en est ainsi, et il est courant de

constater la disparition de ces phénomènes douloureux dès la première nuit qui suit l'injection.

Il me faut encore citer ici un cas du service du professeur Lesser, d'autant plus remarquable que j'ai pu constater moi-même, d'après l'interrogatoire du malade et la lecture attentive de sa feuille d'observation, l'extraordinaire inefficacité préventive du mercure administré sous toutes ses formes : frictions et injections depuis l'année 1900. Il s'agissait de deux énormes ulcérations gommeuses contiguës, développées au milieu de la face dorsale d'une langue ayant déjà subi un commencement de dégénérescence scléreuse superficielle. La douleur qui en résultait était telle que le malade ne pouvait plus s'alimenter qu'avec des liquides. Or cette affection, dont une superbe photographie coloriée reproduisait admirablement la lésion encore intacte huit jours avant notre visite, était totalement et radicalement guérie au moment de notre examen. Il ne restait plus vers la partie médiane qu'une cicatrice fibreuse linéaire, le reste de la langue avait retrouvé sa souplesse normale ; toute douleur et gêne fonctionnelle avaient disparu.

De même, dans le service du professeur Herxheimer, une gomme de la voûte palatine sur laquelle aucun traitement local n'avait été appliqué était complètement détergée et ses bords en pleine voie de cicatrisation trois jours après l'injection !

Point n'est besoin dans cet ordre d'idées de parler de cas plus frappants. Cependant, je ne puis passer sous silence un cas très grave de syphilides ulcéro-gommeuses pharyngées et péri-laryngées dans le service du Dr Michaelis, lésions mettant sérieusement en danger la vie même du malade, et totalement réparées en quelques jours.

Plus frappants et plus significatifs peut-être encore sont les deux faits suivants observés dans le service du Dr Michaëlis. Ils concernent des affections tertiaires d'une variété plus rare, peu dangereuses en elles-mêmes, il est vrai, mais fort offensantes pour le malade, et à juste titre réputées incurables ou, tout au moins, difficilement améliorables dans la plupart des cas.

Il s'agissait d'un ozène dont l'odeur repoussante disparaissait quarante-huit heures après l'injection, et qui était radicalement guéri trois semaines après. Ce fait est à rapprocher des extraordinaires résultats obtenus par von Zeissl et Duhot dans le traitement d'un syphilome hypertrophique diffus du nez et de la lèvre supérieure.

Le second malade était atteint d'une arthropathie syphilitique chronique qui avait résisté à tous les traitements et qui ne tardait pas à céder à l'action véritablement miraculeuse du « 606 ».

Le traitement de la syphilis viscérale constitue et deviendra davantage encore sans doute un des chapitres les plus intéressants de cette thérapeutique ; mais la rareté relative des cas et les difficultés que rencontre leur diagnostic et leur observation en fait un des moins étudiés jusqu'à

ce jour. Citons néanmoins des cas d'ictère syphilitique guéris en moins d'une semaine par Wechselman, et un cas observé et guéri par le même médecin, de syphilides ulcéreuses du rectum guéries rapidement avec une très légère sténose consécutive ne gênant pas la défécation.

En ce qui concerne les lésions de syphilis viscérale, telles que la syphilis hépatique ou rénale, la médication d'Ehrlich peut leur être appliquée avec un profit exceptionnel, et j'entrevois déjà un beau succès chez une malade du Dr Bensaude atteinte d'une syphilis stomacale grave récidivante malgré le traitement mercuriel. Mais dans tous ces cas de syphilis viscérale il est indispensable qu'un examen clinique très attentif et la recherche de la séro-réaction de Wassermann permettent de conclure avec certitude à des lésions organiques de nature syphilitique. Nous verrons, en effet, plus loin, que toute lésion viscérale d'une autre nature constitue une contre-indication formelle.

Mon attention a été souvent attirée et retenue par l'application du « 606 » à des cas de syphilis nerveuse, mais avant d'entamer ce chapitre, je signalerai ce dont j'ai été témoin dans les lésions de *syphilis oculaire*.

L'amélioration des conjonctivites, choroïdites et iritis que j'ai vu traiter était indubitable, mais les traitements étaient de date trop récente pour qu'on puisse apprécier définitivement le résultat qui s'annonçait excellent.

Gluck, d'ailleurs, rapporte un cas d'iritis avec synéchies, dans lequel la photophobie avait disparu le deuxième jour, et où l'œil était redevenu normal après huit jours.

Il obtint également la guérison d'une iritis double mais après une résistance de trois semaines. Le même auteur, enfin, cite une kératite parenchymateuse qui s'était éclaircie après deux jours, et notablement améliorée, mais incomplètement guérie lorsque le malade quitta l'hôpital vingt et un jours après l'injection.

Malgré la formelle contre-indication établie par Ehrlich lui-même en présence de certains accidents nerveux, le Dr Wechselmann cite au moins cinq cas de syphilis du système nerveux central, dont deux de date récente, qui subirent sans inconvénients le traitement par le « 606 ». J'ai moi-même assisté, dans le service du Dr Michaëlis, à la guérison d'un de ces accidents de syphilis cérébrale présentant cependant une allure menaçante, et dont les symptômes se réduisaient bientôt à quelques accès de céphalalgie.

Une femme atteinte anciennement de syphilis présentait, entre autres lésions pré-ataxiques, un commencement d'atrophie papillaire. L'injection de « 606 », au dire des oculistes qui surveillaient minutieusement l'état de l'œil, avait considérablement amélioré l'acuité visuelle.

Les interdictions formelles du professeur Ehrlich lui-même et l'écho d'accidents encore tout récents, consécutifs à l'emploi du « 606 » en

matière de syphilis nerveuse, me forcent à me montrer très réservé sur les succès thérapeutiques concernant ce genre d'affections. C'est ainsi que les Drs Fraenkel et Grouven publiaient le 25 août un cas de mort survenu deux heures après l'injection intra-veineuse d'une dose de 0,40 centigrammes chez un jeune homme atteint de gomme cérébrale.

Une des premières questions que je posai au professeur Ehrlich concernait le cas d'un de mes jeunes malades frappé de syphilis nerveuse centrale après huit mois d'infection syphilitique à peine. Le traitement mercuriel n'ayant donné que des résultats partiels, je m'enquis de la possibilité de lui injecter le « 606 ». Le Pr Ehrlich opposa à mon désir une interdiction absolue d'user de son remède !

J'estime que jusqu'à ce qu'un choix basé sur l'expérience puisse s'établir en toute sécurité entre les malades atteints des diverses formes et localisations de la syphilis nerveuse, il convient de se montrer très circonspect.

Il en est tout autrement pour une catégorie de malades qui paraissent *bénéficier sérieusement de cette méthode lorsqu'ils jouissent de leur intégrité oculaire*: je veux parler des tabétiques au début de leur affection même.

Syphilis héréditaire. — L'idée d'appliquer le traitement d'Ehrlich à la syphilis héréditaire était trop naturelle pour qu'elle ne fût pas mise à l'étude dès le principe de cette méthode.

On a injecté le médicament sans inconvénient chez plusieurs femmes enceintes. Gluck parle cependant d'un cas où les battements du cœur du fœtus ont cessé peu de temps après l'injection.

J'ai vu pour ma part un nourrisson de quelques jours littéralement couvert de pemphigus syphilitique et qui avait reçu du Dr Michaëlis une injection de 10 centigrammes de « 606 ».

A partir de ce jour son poids avait augmenté progressivement dans des proportions considérables, et les syphilides cutanées et buccales étaient presque entièrement disparues.

Il me faut rappeler ici les recommandations urgentes que me fit le professeur Ehrlich à ce sujet. Suivant lui, les nourrissons ne doivent guère recevoir plus de 3 à 5 centigrammes de sa préparation. Encore considère-t-il cette dose comme mortelle pour le plus grand nombre d'entre eux, si on ne prend la précaution suivante basée sur un fait d'observation très curieux. Un nourrisson avait été complètement guéri de ses lésions syphilitiques apparentes par l'allaitement de sa mère, laquelle venait d'être soumise elle-même à une injection de « 606 ». Le professeur Ehrlich en tirait cette conclusion prudente qu'il convenait de recourir pendant quelque temps à l'action bienfaisante de l'allaitement de la mère préalablement injectée avant de procéder à l'injection du nourrisson lui-même.

Aucune notion n'est acquise encore à ma connaissance sur les cas de *syphilis héréditaire tardive*.

Récidives. — Je n'ai pu constater par moi-même de *récidives*, mais certains expérimentateurs en ont signalé. Ce phénomène, comme le fait remarquer Wechselmann, s'explique par ce fait que le spirochète n'est le parasite du sang, contrairement au trypanosome, que d'une façon très passagère, et s'en va, ensuite, constituer des sortes de dépôts et de foyers isolés en différents points de l'organisme. Ceux-ci sont susceptibles de se réveiller et de reprendre de la virulence dans un temps plus ou moins éloigné. C'est ainsi que s'expliquent, d'ailleurs, les séro-réactions positives succédant à des intervalles variables à des séro-réactions négatives.

Insuccès. — La méthode d'Ehrlich présente-t-elle, à proprement parler, des insuccès complets comme le mercure en dehors des cas de parasyphilis où il semble qu'elle ait échoué jusqu'à ce jour?

On ne m'en a cité aucun exemple, mais j'en ai vu un cas dans le service du professeur Lesser; il s'agissait d'un homme atteint de syphilides ulcéreuses du crâne et de la face qui ne présentait aucune modification de ses lésions dix jours environ après l'administration de la dose médicamenteuse. L'assistant qui l'examinait pensait, en constatant la persistance de la tumeur formée par l'injection, qu'il s'était formé une sorte d'enkystement de la substance. C'est probablement pour éviter cet inconvénient que le Dr Michaëlis se livre à un vigoureux massage de la région injectée pendant dix minutes au moins après avoir pratiqué l'injection. Le professeur Ehrlich m'a relaté également un cas où la lenteur extrême de la guérison lui paraissait imputable à l'administration antérieure de préparations arsenicales.

En résumé, me rapprochant de l'avis si autorisé du Dr Blaschko, je conclurai :

1° *Que la méthode d'Ehrlich est, à l'heure actuelle, contre-indiquée* chez les hommes âgés, chez tous les sujets qui présentent des lésions viscérales non syphilitiques : affections rénales, cardiaques, hépatiques, spléniques, pulmonaires, vasculaires, telles que les anévrismes avancés de l'aorte, enfin et surtout chez les malades qui ne jouissent pas d'une intégrité absolue du fond de l'œil. Chez les malades qui souffrent d'une affection syphilitique grave du cerveau telle que : hémiplégie récente, méningo-encéphalite aiguë ou subaiguë, il faut user de la plus grande prudence et, jusqu'à plus ample informé, n'intervenir que dans les cas très graves ou désespérés lorsque le mercure n'a plus d'efficacité.

La faiblesse de constitution et les états cachectiques ne sont pas toujours des contre-indications.

2° *Que la méthode d'Ehrlich est formellement indiquée* :

a. Chez tous les malades dont les lésions sont réfractaires au mercure;

b) En présence d'une récidive survenant immédiatement après une cure mercurielle;

c) Dans les cas de récidives incessantes;

d) Lorsqu'une idiosyncrasie mercurielle totale contre-indique l'emploi de toute médication hydrargyrique;

e) Chez tous les malades atteints de syphilis maligne, de syphilides secondaires ou tertiaires profondément destructives et mutilantes, ou graves par leur siège et les désordres ou les dangers qu'elles occasionnent;

f) Enfin, pour livrer le premier assaut à la syphilis dès l'apparition du chancre, à condition d'y adjoindre le traitement local de l'accident initial, et ultérieurement une cure mercurielle intermittente et prolongée.

3° *Que dans tous les autres cas*, on pourra, suivant des circonstances et des convenances indépendantes même de l'accident, employer, soit la méthode d'Ehrlich, soit les anciennes méthodes mercurielles. Nous pensons, avec nombre de syphiligraphes, et non des moindres, que, loin de s'exclure, ces deux modes de traitement ne pourront, dans un certain nombre de cas, que se compléter et s'entr'aider. Une longue étude comparative des deux médications, de leurs avantages, de leurs inconvénients et de leur efficacité permettra sans doute à l'avenir de fixer plus étroitement les indications précises de l'une et de l'autre.

Avenir des syphilitiques traités par la préparation "606". Importance pour la prophylaxie.

La guérison définitive et en un seul coup est-elle une chose réalisée ou réali-able? Cette question de la guérison definitive de la syphilis par le « 606 » est une de celles qui a jeté le plus de confusion sur la valeur réelle de la découverte d'Ehrlich.

On a constamment confondu dans les débats portés à la connaissance du grand public l'influence de cette thérapeutique sur les accidents avec son action sur l'évolution définitive de la maladie. Nous venons de montrer la supériorité incontestable de la méthode dans le traitement d'un grand nombre d'accidents. Discutons maintenant son action sur l'infection syphilitique elle-même.

On ne peut manquer d'être séduit par cette admirable conception d'Ehrlich de la *therapia sterilisans magna*, c'est-à-dire de cette sorte de coup de massue donné sur la maladie au moment même de son éclosion.

Mais comment démontrer cette action quasi miraculeuse que nous appelons de tous nos vœux, que nous croyons parfaitement réalisable, mais que nous ne faisons encore qu'entrevoir? Nous disposons de trois ordres de faits : l'expérimentation chez l'animal, les réactions de Wassermann et l'évolution clinique de la maladie.

L'expérimentation chez l'animal ne laisse pas que d'être passible de quelques objections. Comment ne pas être frappé de la difficulté de généralisation du spirochète chez l'animal, alors que chez l'homme l'envahissement de l'organisme se fait avec une rapidité telle que l'excision du point d'involution, si précoce soit-elle, vient toujours trop tard?

Certes, il faut admettre que la presque totalité des spirochètes sont anéantis par la première injection. Nous savons cependant qu'une seconde est parfois nécessaire pour guérir une récidive immédiate. Comment, dans ces conditions, ne pas redouter la possibilité, pour quelques-uns de ces microorganismes, d'échapper à la destruction totale pour aller constituer, en différents points de l'organisme, des foyers abrités contre l'atteinte d'un assaut médicamenteux unique?

Certes, la réaction de Wassermann sera pour nous une précieuse indication sur l'existence et le degré de virulence de l'infection, mais il ne faut pas perdre de vue que cette réaction ne donne des indications que pour un temps variable et que, d'autre part, les résultats négatifs ont parfois concordé avec des explosions de tertiarisme localisé.

Reste enfin l'évolution clinique de la maladie chez les sujets traités par le « 606 ».

Un certain nombre, infime il est vrai, de ces malades ne sont sûrement pas guéris par une seule injection, puisque plusieurs médecins ont observé des récidives, ainsi que nous l'avons dit plus haut.

Reste la question de savoir s'il existe des syphilis définitivement guéries.

Oui, certes, et dans l'immense majorité des cas. Mais, qui n'a pas vu ces syphilis ignorées ou méconnues, par conséquent non traitées, se dérober sournoisement pendant les premiers stades de leur évolution et rester muettes ensuite pendant des périodes de dix, vingt, trente ans, et même pendant une génération, pour se réveiller sous l'aspect de la maladie la plus grave du système nerveux : la paralysie générale? Comment établir cliniquement une différence fondamentale entre cette sorte de stérilisation naturelle et celle qu'on peut apparemment obtenir par la méthode d'Ehrlich, ou celles qui sont les conséquences habituelles d'un traitement Hg intensif?

Aucun syphiligraphe n'a jamais pensé que si foudroyante que fût l'action du mercure (et les cas ne sont pas rares) sur les accidents initiaux de la maladie, il en résultât une garantie définitive contre toute récidive proche ou tardive. C'est au contraire à l'action prolongée et méthodiquement réglée du mercure que nous devons un grand nombre de guérisons définitives. Pourquoi accorder au « 606 », malgré ses splendides promesses, le crédit définitif que nous refusons au mercure, et négliger, dorénavant, les garanties que nous empruntons au traitement de fond de la syphilis?

L'avenir, mais un avenir éloigné sans doute, nous apportera sur ce

point les éléments d'appréciation qui nous font actuellement défaut.

Mais si nous sommes et serons longtemps encore dépourvus d'un critérium infaillible pour apprécier la valeur curative définitive de cette médication, ne désespérons pas de constater un jour que ce prodige a été réalisé par Ehrlich, car cette tâche n'est pas au-dessus de sa géniale conception.

En résumé, si rien n'est plus difficile que d'apprécier la valeur d'une médication, cette difficulté augmente encore quand il s'agit d'une maladie comme la syphilis, dont la marche essentiellement variable, les rémissions fréquentes et les guérisons spontanées constituent autant de causes capables d'induire en erreur les cliniciens les plus sagaces.

S'il est démontré un jour que la méthode stérilisante d'Ehrlich peut se passer de secours, au moins d'ici là est-on autorisé à associer à cette méthode celles qui ont jusqu'à ce jour supporté si vaillamment et si heureusement le poids de la lutte contre la syphilis.

On ne saurait sans injustice et sans imprudence oublier et mépriser les admirables services préventifs dus à la méthode du traitement mercuriel chronique intermittent préconisé avec une si haute et indiscutable autorité par le professeur Alfred Fournier, et nous pensons fermement que la sécurité des malades trouvera sa meilleure garantie dans la féconde alliance des deux thérapeutiques.

Je ne puis que rappeler ici ce que j'ai dit plus haut. Ehrlich, qui s'oppose à l'emploi parallèle d'autres préparations arsenicales, n'est nullement opposé à l'administration simultanée ou consécutive du « 606 » et du mercure.

D'ores et déjà cependant les rôles curatifs et préventifs chez l'individu de la méthode d'Ehrlich ne sont point les seuls que l'on doive envisager avec allégresse. Il est certain également que son action sera prépondérante dans la lutte contre la propagation de la syphilis. On lui devra une *prophylaxie* certaine grâce à son action si constante, si rapide et si durable sur les plaques muqueuses et en général sur tous les accidents érosifs ou ulcéreux d'où s'essème le contage infectieux. Il n'est pas impossible d'entrevoir également, grâce à la séro-réaction de Wassermann, la stérilisation rapide et en un seul coup de la syphilis chez les prostituées surveillées.

La révélation d'une syphilis latente entraînant une injection de « 606 » assurerait au moins pour un long temps une innocuité absolue, tandis qu'à l'heure présente les mesures protectrices sont malheureusement trop souvent tardives et les interventions thérapeutiques d'une application difficile parce que trop fréquentes.

La méthode d'Ehrlich apportera-t-elle de nouvelles données au problème souvent si délicat de l'accession des syphilitiques au *mariage?*

Les conditions actuellement édictées se basent sur la fréquence et

l'intensité des récidives, sur l'âge de l'affection et aussi sur l'importance et la durée du traitement. Avec le « 606 » il est permis d'espérer que le *veto* résultant du fait de la malignité et des récidives du mal n'aura plus aucune raison de s'exercer. En revanche la condition d'ancienneté devra toujours être maintenue. Cela ressort avec évidence de l'incertitude où nous sommes de l'action définitivement curative de ce médicament et l'éloignement du stade initial de la maladie doit jusqu'à nouvel ordre rester notre garantie la plus certaine. Quel traitement devra-t-on exiger? La séro-réaction renouvelée à des intervalles déterminés peut par ses résultats négatifs légitimer dans une certaine mesure l'absence de tout traitement postérieur à l'injection du « 606 », mais il ne faut pas perdre de vue que les résultats négatifs ont été parfois compatibles avec des explosions tertiaires, et en tout état de cause *il vaudra toujours mieux exiger la précaution complémentaire d'un traitement mercuriel.*

Pour les malades assez nombreux qui ne se sont point strictement conformés aux règles du traitement mercuriel préventif, mais à qui l'on ne peut défendre le mariage, parce que leur syphilis est déjà ancienne et n'a pas causé d'accidents depuis longtemps, il sera prudent de conseiller de puiser un surcroît de sécurité dans une injection de « 606 » quelques mois avant leur mariage.

Peut-on espérer que l'application thérapeutique du « 606 » sortira bientôt de la phase d'étude pour pénétrer dans le domaine de la pratique médicale? Cette décision reste l'affaire du maître allemand, et lui seul sera juge et bon juge du moment opportun. Certes on peut proclamer d'ores et déjà que le « 606 » est un médicament d'une innocuité remarquable; mais le chapitre des contre-indications que l'expérimentation encore trop récente du fameux remède laisse sans doute inachevé et forcément un peu confus implique inévitablement un certain nombre de déboires. Comment pourrait-on concevoir qu'un remède possédant une activité et une puissance curative aussi énergiques n'apporte pas parfois des perturbations, et même ne fasse pas courir quelques dangers chez certains individus et à certains organismes? Ce privilège serait au moins singulier, et on peut d'autant moins lui reprocher les contre-indications dont son auteur lui-même l'a frappé que les préparations mercurielles elles-mêmes ne sont point tout à fait à l'abri de ce reproche, quoiqu'on ait singulièrement, je dirai presque ridiculement, exagéré leurs maléfices. Certes, l'inexpérience et l'imprudence ont trop souvent été les seuls coupables en pareil cas, mais il n'est que sage de prévoir de nouveau leur entrée en scène lorsqu'il s'agira du « 606 », et la meilleure garantie que l'on puisse avoir contre ces éléments compromettants d'une bonne cause consiste à ne se dessaisir du précieux remède que lorsque les indica-

tions et contre-indications seront rigoureusement et définitivement établies. Il serait peu perspicace de ne point prévoir les interprétations pessimistes que vaudraient à cette méthode les insuccès ou les accidents qu'elle pourrait occasionner. Mais ma conviction absolue est qu'elle surmontera toute résistance d'où qu'elle vienne, à l'exemple de ses illustres devancières, la radiothérapie, la sérothérapie, qui, elles aussi, ont payé leur tribut expérimental.

Quelle que soit la fortune future de la découverte d'Ehrlich, on ne peut qu'accorder sans réserve son admiration à ce génial savant dont toute la carrière scientifique est un modèle et un exemple d'ingéniosité, de logique et de persévérance. Il ne manque aucun maillon à la chaîne ininterrompue de ses expériences toutes dirigées vers un but unique.

Dès le début de ses études, Ehrlich s'est proposé de fixer les affinités électives qu'ont certaines substances chimiques pour les différents tissus de l'organisme.

Après nous avoir montré l'affinité que présentent les granulations des globules du sang pour certaines matières colorantes, après avoir prouvé qu'il existe des substances chimiques qui sont fixées par les micro-organismes vivant dans le corps humain, il a découvert cette action élective que présentent certains composés arsenicaux pour les spirilles.

On peut donc dire que la découverte du « 606 » n'est point due à un heureux hasard, mais qu'au contraire elle est l'aboutissant ultime de toute une série de recherches conduites avec une méthode rigoureuse et une sûreté de déduction admirables. Elle est mieux que la création spontanée d'un génie purement intuitif, elle est le couronnement d'une splendide carrière scientifique et de toute une vie de labeur.

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 5531.